

論文の内容の要旨

論文題目「Epithelial-mesenchymal transition is correlated with patient's prognosis
of lung squamous cell carcinoma」

(肺扁平上皮癌におけるEMT表現型と予後に関する検討)

学位申請者 有賀 直広

キーワード：肺癌，上皮間葉転換，ビメンチン，E-カドヘリン，扁平上皮癌

【はじめに】肺癌は世界的に癌死の主要原因の1つである。外科的に根治切除を施行しても、その後に局所再発や遠隔転移をきたすことがある。再発時の治療は化学療法が主体となるが、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤といった選択的な抗癌剤治療の多くは肺腺癌を対象としたものであり、肺扁平上皮癌における新しい治療戦略の報告は少ない。本研究は、肺扁平上皮癌の臨床病理的予後因子を同定することを目的としたものである。上皮間葉転換(Epithelial-Mesenchymal Transition: EMT)は様々な癌の浸潤や転移に関わる重要なメカニズムであることが知られており、上皮系マーカーとしてE-カドヘリンの減少および、間葉系マーカーであるビメンチンの減少を特徴とする。これまでも非小細胞肺癌においてE-カドヘリン、ビメンチンの発現に関して予後との関連が報告されているが、肺扁平上皮癌に限った報告は認められなかった。肺扁平上皮癌におけるE-カドヘリンとビメンチンの発現及び、その他の臨床病理学的因子と予後の関連について検討を行った。

【対象】2001年1月から2006年12月までに当院にて根治術(肺葉切除+縦隔リンパ節郭清)を施行した肺扁平上皮癌103例を対象とした。E-カドヘリン発現パターンをpreserved/reduced、ビメンチン発現パターンをpositive/negativeの2パターンに分類した。さらにそれぞれの発現からEMT表現型をnon-EMT type[preserved/positive]、incomplete-EMT type[reduced/negative, preserved/positive]、complete-EMT type[reduced/positive]と定義した。また、腫瘍における先進部の浸潤様式(INF)を胃がん取り扱い規約に基づき評価し、INFc成分を含む群 [INFc(+) = INFb>c, INFb<c, and INFc]と、INFc成分を含まない群 [INFc(-) = INFa, INFa>b, INFb>a, and INFb]に分けて検討を行った。

【結果】E-カドヘリン発現パターンはpreserved (36,35.0%)、reduced (67,65.0%)、ビメンチン発現パターンはpositive (42,40.8%)、negative (61,59.2%)の2種類に分類された。E-カドヘリンの発現は腫瘍径と有意に相関したが(P=0.007)、ビメンチンの発現と肺扁平上皮癌の臨床病理学的所見との間に有意な相関は認められなかった。単変量解析では、腫瘍サイズ(P=0.031)、リンパ節転移(P<0.001)、リンパ管浸潤(P<0.001)、組織学的分化度(P=0.036)、INFc(+)(P=0.003)、E-カドヘリンの発現低下(P<0.001)、ビメンチン発現陽性(P=0.004)が予後と相関していた。多変量解析においてはE-カドヘリンの発現低下(P<0.001)、ビメンチン発現陽性(P=0.028)、リンパ節転移(P<0.001)、および年齢(P=0.020)が予後規定因子であった。EMT表現型の検討では

Incomplete-EMT type、complete-EMT typeともに予後不良因子 ($P=0.024$, $P<0.001$)であったが、根治切除後の全生存率はcomplete-EMT typeにおいて有意に低かった ($P=0.002$)。complete-EMT typeとINFc(+)は患者死亡率の独立した予後因子であったが、それぞれに相関は認められなかった ($P=0.312$ 、相関係数0.203)。

【考察】E-カドヘリン発現低下、ビメンチン陽性はそれぞれ独立した予後不良因子であった。またEMT表現型の検討においてはcomplete-EMT群において根治切除後の全生存率が有意に低下していた。また腫瘍の浸潤パターンとしてINFc(+)も予後規定因子であった。これらの因子は肺癌の病理病期の決定に含まれてはいないが、術後の予後を予測するのに有用であるとの報告もある。外科的治療は、肺葉切除とリンパ節郭清が標準的な根治手術であるが、喫煙との関連が指摘されている肺扁平上皮癌においては肺機能の低下に伴い、定型的な手術を行えないことがある。体系的なリンパ節郭清を行えない場合、TNM分類におけるN因子を評価することができない。原発腫瘍(組織型、T因子、腫瘍径)から得られる情報と本検討における因子を組み合わせることで再発リスクを予測し、術後補助化学療法等追加治療の必要性を決定できる可能性がある。

【結語】E-カドヘリンとビメンチンの両方が独立した予後規定因子であり、EMT表現型は肺扁平上皮癌の予後を左右する重要な指標である。